



# RECOVERY OF LEUKOCYTE FUNCTION AFTER SUPER-HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION IN TESTICULARCANCER PATIENTS

山田, 裕二

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1998-05-13

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2246

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002246>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	やま だ ゆう じ 山 田 祐 二	（福井県）
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）	
学位記番号	博ろ第1641号	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位授与の日付	平成10年5月13日	
学位論文題目	RECOVERY OF LEUKOCYTE FUNCTION AFTER SUPER-HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION IN TESTICULAR CANCER PATIENTS (精巣腫瘍に対する末梢血幹細胞移植併用超大量化学療法時の白血球機能についての検討)	
審 査 委 員	主査 教授 守 殿 貞 夫 教授 熊 谷 俊 一	教授 前 田 盛

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【緒 言】：

進行性精巣腫瘍はCisplatinを含む化学療法と残存腫瘍の外科的摘除により治療成績は著明に改善した。しかしながら未だに20～30％は難治療例で、これら難治例に対し近年自家造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法が試みられ良好な成績が報告されている。末梢血幹細胞移植（Peripheral Blood Stem Cell Transplantation；以下PBSCTと略す）は超大量化学療法の際の骨髓機能救済法として従来の自家骨髓移植（Autologous Bone Marrow Transplantation；以下ABMTと略す）に比し低侵襲でかつ白血球数、血小板数の早期回復が得られるとされ、最近繁用されるようになってきた。抗癌化学療法においては白血球数の減少とともに白血球の機能低下も来することが知られており、このことが抗癌化学療法時の易感染性をさらに高めるとされている。ABMT併用超大量化学療法の際に白血球機能低下が遷延化した症例も報告されており、自家造血幹細胞移植においても白血球数のみならずその機能の評価も重要となる。そこで我々はPBSCT併用超大量化学療法時における白血球機能（殺菌能、貪食能）を経時的に測定し、PBSCT後の白血球機能回復について検討した。

### 【対象と方法】：

1995年4月から1996年7月までに神戸大学泌尿器科においてPBSCT併用超大量化学療法が施行された進行性胚細胞腫瘍患者5例を対象とし、これら5例に対し施行された8コースについて検討した。超大量化学療法はCarboplatin1000-1250mg/m<sup>2</sup>, Etoposide1250-1500mg/m<sup>2</sup>, Ifosfamide 6-7.5g/m<sup>2</sup>を5日間分割で投与し（Day-7--3）、最終抗癌剤投与72時間後（Day 0）にPBSCTを施行した。PBSCTの翌日よりG-CSF250μgを連日投与し、白血球数が10000/μlを越えるまで継続した。PBSCTは可能なかぎりCD34陽性細胞数として5×10<sup>6</sup>/kg以上輸注することとした。

白血球機能については好中球活性酸素産生能（殺菌能）と好中球貪食能を評価した。殺菌能は末梢血100μlにジクロロフルオロセインジアセテートを加えインキュベーション後EDTAにて好中球の凝集を防いだうえでフォーボルミリステートアセテート（以下PMAと略す）で好中球を刺激した。

PMAの刺激にて産生された活性酸素により酸化されて生じた蛍光物質ジクロロフルオロセインを有する好中球数をフローサイトメトリーで測定しその比率を殺菌能とした。また貪食能については末梢血100  $\mu$ lにラテックスビーズを加え30分間インキュベーション後これを貪食した好中球の比率をフローサイトメトリーで測定し、貪食能とした。採血はインフォームドコンセントを得たうえで、Day- 8, - 1, 7, 12, 21に施行した。

#### 【結 果】：

##### 1. 白血球数

全8コースの輸注されたCD34陽性細胞数は、 $4.1-16.0 \times 10^6 / \text{kg}$ の範囲で、白血球数はDay 4 - 7（中央値Day 5）で最も減少したが（ $100-400 / \mu\text{l}$ ，中央値 $200 / \mu\text{l}$ ），Day 8 - 11（中央値Day 9）で全例が $1000 / \mu\text{l}$ 以上に速やかに回復した。また血小板数もDay 10 - 15（中央値13）ですべてが $5 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上となり、回復の遅延した症例はなかった。

##### 2. 活性酸素産生能

平均活性酸素産生能はDay- 1では機能低下を認めなかったが（ $91.0 \pm 11.0\%$ ），Day 7に有意に低下した（ $51.4 \pm 35.0\%$ ， $P < 0.05$ ；paired T test）。しかしながらDay 12にはその機能を回復し、Day 21にも同値が維持されていた。

##### 3. 貪食能

貪食能はDay 7においても全例で低下を認めず（ $85.5 \pm 7.1\%$ ），Day 12、21においてやや低下の傾向を示したものの有意な変化ではなかった。

##### 4. 非血液学的副作用

8コースのうち5コースにおいて3 - 7日間（中央値6日間）発熱を認めたものの、いずれも白血球数が $1000 / \mu\text{l}$ 以上に回復後速やかに解熱した。重篤な感染症も認めず、その他の副作用は軽微であった。

#### 【考 察】：

本研究ではPBSCTにより白血球数のみならずその低下した機能も早期に回復することを明らかにした。以前より抗癌化学療法時には白血球数およびその機能が障害されることが報告されていたが、今回の検討でも活性酸素産生能は抗癌剤投与直後のDay- 1には低下を認めなかったが、Day 7で著明に低下したことより、抗癌剤が成熟白血球の機能は障害せず、分化段階の白血球を障害しその機能を低下させているものと考えられた。ABMT併用大量化学療法においては白血球数の回復にもかかわらず活性酸素産生能の回復遅延を認めたとの報告があるが、今回我々の検討では全例において白血球数の回復とほぼ同時にその機能回復を得た。このことはPBSCTが白血球機能回復という観点からABMTに比し優位であることを示唆している。活性酸素産生能は白血球のmaturityに依存するとされており、ABMTに比しPBSC中にはstem cellのみならずさらに分化した造血前駆細胞が混ざっており、さらに成熟白血球への分化を促進するサイトカインを産生する単球、リンパ球を多く含んでいることが成熟白血球への分化を促進し早期の機能回復につながるものと考えた。G-CSFは白血球の表面receptorに作用してその殺菌能を増進させることが知られているが、今回の検討ではこのreceptorを介せず直接作用するPMAを刺激剤として用いておりPBSCT後に施注したG-CSFによる影響は少ないものと考えられた。

抗癌化学療法時には貪食能も障害されることが報告されているが、今回の検討ではDay 7において

は低下を認めなかった。しかしDay 5における少数例の検討では食能の低下傾向を認めており、今回の結果は一旦低下した食能がDay 7においてはすでにその機能を回復していたとも解釈できる。

本化学療法の臨床成績は5例中4例で完全寛解を得ており、また非血液学的副作用も軽微であることより、比較的安全に施行可能で難治例に対してより早期から本療法を施行することによりさらに治療成績の向上が期待できる。我々は精巣腫瘍に対し最も有効とされるBleomycin, Etoposide, Cisplatin (BEP) による化学療法後の骨髓機能回復期にPBSCの採取が可能であることを報告しており<sup>1)</sup>、予後不良因子を有する進行性精巣腫瘍患者に対しては導入化学療法の一部として本療法が施行できると考えている。

#### 【結 語】：

PBSCTは白血球数の早期回復のみならずその機能回復にも有用と結論された。

#### 参考文献

1. Yuji Yamada, Isao Hara, Kazuo Gohji, Ichiro Nakamura, Yasuhiko Oka, Soichi Arakawa and Sadao Kamidono: Efficacy of first line bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy for peripheral blood stem cell mobilisation in germ cell cancer patients. Int J Clin Oncol, in press, 1998.

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

進行性精巣腫瘍の治療成績はCisplatinを含む化学療法により著明に改善したが、未だに20～30%の難治例が存在する。近年これらに対し自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が試みられ良好な成績が報告されている。末梢血幹細胞移植（以下PBSCTと略す）は超大量化学療法の際の骨髓機能救済法として従来の自家骨髓移植に比し低侵襲でかつ白血球数、血小板数の早期回復が得られるとされている。しかし抗癌化学療法においては白血球数の減少とともに白血球の機能低下も来することが知られており、自家造血幹細胞移植においても白血球数のみならずその機能の評価も重要となる。今回申請者はPBSCT併用超大量化学療法時における白血球機能（殺菌能、食能）の経時的推移をはじめて検討し、以下のごとき知見をえている。

#### 【対象と方法】：

PBSCT併用超大量化学療法が施行された進行性胚細胞腫瘍患者5例を対象とし、これら5例に対し施行された8コースについて検討した。超大量化学療法はCarboplatin1000-1250mg/m<sup>2</sup>, Etoposide 1250-1500mg/m<sup>2</sup>, Ifosfamide6-7.5g/m<sup>2</sup>を5日間分割で投与し（Day-7 -- 3）、最終抗癌剤投与72時間後（Day 0）にPBSCTを施行した。PBSCTは可能なかぎりCD34陽性細胞数として $5 \times 10^6$ /kg以上輸注することとした。

白血球機能については好中球活性酸素産生能（殺菌能）と好中球食能を評価した。殺菌能は末梢血100  $\mu$ l にジクロロフルオロセインジアセテートを加えインキュベーション後EDTAにて好中球の凝集を防いだうえでフォーボルミリスレートアセテート（以下PMAと略す）で好中球を刺激した。PMAの刺激にて産生された活性酸素により酸化されて生じた蛍光物質ジクロロフルオロセインを有する好中球数をフローサイトメトリーで測定しその比率を殺菌能とした。また食能については末梢

血100  $\mu$ lにラテックスビーズを加え30分間インキュベーション後これを貪食した好中球の比率をフローサイトメトリーで測定し、貪食能とした。

【結 果】：

1. 白血球数

全8コースの輸注されたCD34陽性細胞は $4.1-16.0 \times 10^6 / \text{kg}$ の範囲で、白血球数はDay 4 - 7（中央値Day 5）で最も減少したが、Day 8 - 11（中央値Day 9）で全例が $1000 / \mu\text{l}$ 以上に速やかに回復した。また血小板もDay 10 - 15（中央値Day 13）ですべてが $5 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上となり、回復の遅延した症例はなかった。

2. 活性酸素産生能

平均活性酸素産生能はDay - 1では機能低下を認めなかったが、Day 7に有意に低下した。しかしながらDay 12にはその機能を回復し、Day 21にも同値が維持されていた。

3. 貪食能

貪食能はDay 7においても全例で低下を認めず、Day 12, 21においてやや低下の傾向を示したものの有意な変化ではなかった。

4. 非血液学的副作用

8コースのうち5コースにおいて3 - 7日間（中央値6日間）発熱を認めたものの、いずれも白血球数が $1000 / \mu\text{l}$ 以上に回復後速やかに解熱した。重篤な感染症も認めず、その他の副作用は軽微であった。

以上の結果より、申請者はPBSCTにより白血球数のみならず、その機能も早期に回復することを明らかにした。PBSC中にはstem cellのみならずさらに分化した造血前駆細胞が混ざっており、さらに成熟白血球への分化を促進するサイトカインを産生する単球、リンパ球を多く含んでいることが成熟白血球への分化を促進し早期の機能回復につながるものと考えられた。

本化学療法により5例中4例で完全寛解を得ており、また非血液学的副作用も軽微であることより、難治例に対してより早期から本療法を施行することによりさらに治療成績の向上が期待できると考えられた。

本研究はPBSCT併用超大量化学療法の安全性と有効性について研究したものであるが、従来ほとんど行われていなかったPBSCT後の白血球機能の回復について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。